



## Gruppo di lavoro permanente sui valori-guida

*ovvero*

**“Valutazione e proposta di valori-limite, livelli d’azione e valori di riferimento per il controllo dell’esposizione a fattori di rischio occupazionali”**

**in collaborazione con AIDII e SIVR**

### Membri del Gruppo di Lavoro

#### *Coordinatori*

Manno Maurizio

Università di Napoli Federico II

Scapellato Maria Luisa

Azienda Ospedaliera di Padova

#### *Componenti*

Aprea Maria Cristina

USL 7 di Siena

Bartolucci Giovanni Battista

Università di Padova

Bonfiglioli Roberta

Università di Bologna

Bovenzi Massimo

Università di Trieste

Cavallo Domenico

Università dell’Insubria

Colosio Claudio

Università di Milano

Cottica Danilo

Fondazione Maugeri di Pavia

De Palma Giuseppe

Università di Brescia

Iavicoli Ivo

Università Cattolica di Roma

Moretto Angelo

Università di Milano

Peretti Alessandro

Università di Padova

Pinto Iole

USL 7 di Siena

Pira Enrico

Università di Torino

Sartorelli Pietro

Università di Siena

### ***Mission***

Il gruppo di lavoro sui valori-guida, costituito dalla SIMLII e nato dalla collaborazione di tre società scientifiche nazionali (SIMLII, AIDII, SIVR), si è posto l’obiettivo di promuovere scientificamente ed operativamente, nell’ambito della medicina del lavoro e dell’igiene occupazionale italiane, la cultura e gli strumenti dei valori-guida ovvero dei valori-limite, dei livelli d’azione e dei valori di riferimento, intesi come livelli di esposizione a fattori di rischio occupazionali (chimico, fisico e da sovraccarico biomeccanico) finalizzati a favorire la riduzione dell’esposizione stessa, evitarne gli effetti e prevenirne le malattie professionali o correlate al lavoro.



## Position Paper

### **Criteria metodologici per la valutazione e proposta di valori-guida (VG) nazionali per il controllo dell'esposizione professionale a fattori di rischio chimici (valori-limite, livelli d'azione, valori di riferimento)**

A cura del  
**Sottogruppo di lavoro per la valutazione del rischio chimico (Sottogruppo-VRC)**

*M. Manno (Referente), M.C. Aprea, R. Bonfiglioli, A. Moretto, M.L. Scapellato*

Il documento ha avuto l'obiettivo di favorire il raggiungimento di un consenso all'interno del Gruppo di Lavoro (GdL-VG) circa la *mission*, i criteri ispiratori e le modalità operative che il gruppo stesso intende darsi nello svolgimento delle sue attività di valutazione e proposta di valori-guida nazionali.

Il documento è stato predisposto per bozze successive dal sottogruppo *ad hoc* istituito nell'ambito del GdL per la valutazione dei fattori di rischio chimici (Sottogruppo-VRC), ovvero da Maurizio Manno (referente), Cristina Aprea, Roberta Bonfiglioli, Angelo Moretto e Maria Luisa Scapellato, ed inviato ai Consigli Direttivi delle società scientifiche di riferimento per commenti e suggerimenti. Il documento, nella sua versione finale, è stato approvato dai Consigli Direttivi di SIMLII, AIDII e SIVR rispettivamente nelle sedute del 15 dicembre 2014, 22 dicembre 2014 e 26 gennaio 2015.

# Indice

<b>1. Introduzione</b>	4
1.1 Il contesto internazionale	4
1.2 La situazione italiana	5
<b>2. La <i>Mission</i></b>	6
<b>3. Obiettivi specifici</b>	6
3.1 Definizione di criteri metodologici trasparenti, razionali e condivisi	7
3.2 Valutazione e confronto dei principali valori-guida esistenti	7
3.3 Proposta di valori-guida nazionali per agenti non valutati a livello internazionale	7
3.4 Proposta di valori-guida nazionali per agenti già valutati a livello internazionale	7
3.5 Collaborazione con il Comitato consultivo ex art. 232 del D. Lgs 81/08	7
<b>4. Criteri e metodologia di valutazione</b>	8
4.1 Principi generali ispiratori	8
4.2 Documentazione da utilizzare per la valutazione	8
4.2.1 Origine e modalità di raccolta dei documenti esaminati	8
4.2.2 Tipologia degli studi considerati	9
4.3 Analisi dei dati e criteri/modalità di valutazione	10
4.3.1 Rilevanza e adeguatezza dei dati per il giudizio	10
4.3.2 Procedura di estrapolazione	10
4.4 Formulazione della proposta	10
4.4.1 Fasi della valutazione/proposta di un valore-guida	10
4.4.2 Tipo di valore-guida adottato	11
I) Valori Limite Ambientali ( VLA)	11
II) Valori Limite Biologici (VLB)	12
III) Valori Guida Biologici ( VGB)	13
IV) Valori di Riferimento ( VR)	14
V) Livelli d' Azione (LA)	14
4.4.3 Documentazione relativa alla valutazione/proposta	15
<b>5. Attività specifiche</b>	15
5.1 Definizione delle priorità	15
5.2 Scelta dei fattori di rischio da sottoporre a valutazione	15
<b>6. Bibliografia essenziale e altra documentazione a supporto del documento</b>	16
<b>Allegati</b>	18
Allegato 1. Glossario	18
Allegato 2. Acronimi e sigle di Organismi italiani ed internazionali	21
Allegato 3. Modello del Documento di Valutazione (DV)	24

# 1. Introduzione

## 1.1 Il contesto internazionale

La definizione ed il rispetto di valori-limite di esposizione ad inquinanti presenti negli ambienti di lavoro e di vita rappresenta un fondamentale strumento di contenimento del rischio e di prevenzione dei possibili effetti nocivi sulla salute umana.

A partire dagli anni '40 del secolo scorso negli Stati Uniti vennero introdotti i primi valori-limite ambientali col nome di MAC (*Maximum Allowable Concentrations*), che presero poi il nome degli attuali TLVs<sup>®</sup> (*Threshold Limit Values*) emanati a cura dell'Associazione Americana degli Igienisti Industriali Pubblici (ACGIH – *American Conference of Governmental Industrial Hygienists*, 2014). I TLVs<sup>®</sup> sono tuttora largamente utilizzati per il controllo delle esposizioni professionali anche in molti altri Paesi, quelli in particolare che non hanno una lista propria. Negli Stati Uniti tuttavia, così come in altri Paesi industrializzati, vi sono altri Enti che hanno introdotto, oramai da lungo tempo, liste di valori-limite ambientali diversi fra loro per significato e terminologia. Tra questi ricordiamo i PELs (*Permissible Exposure Limits*) dell'OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*), i RELs (*Recommended Exposure Limits*) del NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*), i WEELs (*Workplace Environmental Exposure Limits*) dell'AIHA (*American Industrial Hygiene Association*), i MAKs (*Maximale Arbeitsplatz Konzentrationen*) del DFG (*Deutsche Forschungsgemeinschaft*), gli HLV (*Hygienic Limit Values*) svedesi, i MAC (*Maximaal Aanvaarde Concentraties*) del DECOS (*Dutch Expert Committee on Occupational Standards*) e gli OEL (*Occupational Exposure Limits*) della JSOH (*Japan Society for Occupational Health*). A livello europeo, a partire dal 1995, lo SCOEL (*Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*) supporta a livello tecnico, attraverso la predisposizione di raccomandazioni scientifiche basate sulla valutazione tossicologica delle sostanze chimiche nell'animale e gli effetti sulla salute dei lavoratori, le decisioni della Commissione Europea che si traducono poi in proposte regolatorie (SCOEL, 2011).

Il diverso tipo di valore-limite a cui di volta in volta si fa riferimento deve prevedere anche la definizione delle modalità di campionamento ed analisi dei diversi inquinanti.

I valori-limite ambientali proposti dai suddetti organismi differiscono tra loro, oltre che nel nome e talora nel significato del limite stesso, anche nella “filosofia”, cioè nei principi e negli obiettivi che sono stati posti a monte del complesso processo di valutazione e gestione del rischio. Come noto, i valori-limite possono riferirsi a due tipi principali di approccio, pur con ulteriori possibili differenze: *a*) valori-limite basati esclusivamente su valutazioni tossicologiche e sanitarie (*health-based*), come quelli proposti dallo SCOEL, e *b*) valori-limite che tengono conto anche di aspetti di fattibilità tecnica, economico-produttivi e sociali, come quelli proposti da alcuni organismi americani (ACGIH). In entrambi i casi è necessario definire i margini di accettabilità ed applicabilità di tali valori-limite mediante l'adozione di precisi assunti, sia scientifici che extra-scientifici, necessari a validare e saldare tra loro le diverse fasi del processo che porta alla definizione di un dato valore-limite. Gli assunti (detti anche *default options*) rappresentano i concetti consensuali di base utili a superare le difficoltà di valutazione, le incertezze o la mancanza di adeguate informazioni comunque necessarie alla definizione del valore-limite.

Nella strategia di controllo del rischio da agenti chimici, appare imprescindibile il contributo fornito dal monitoraggio biologico. Quest'ultimo infatti è in grado di integrare sostanzialmente le informazioni fornite dal monitoraggio ambientale in quanto fornisce un indice dell'assorbimento complessivo per tutte le vie (inalatoria, cutanea, orale) e tiene conto delle molteplici interferenze metaboliche ed ambientali. Anche in questo caso abbiamo a disposizione valori-limite biologici proposti da vari Enti ed Organizzazioni internazionali (i BEIs<sup>®</sup> dell'ACGIH, i BAT values del

DFG, etc.), anche se per un numero di agenti chimici molto inferiore rispetto a quello per il quale sono disponibili valori-limite di esposizione ambientali. Lo SCOEL ha ribadito che, qualora vi sia la disponibilità di valide metodiche, il monitoraggio biologico può essere preferibile a quello ambientale, soprattutto per i composti che presentano la notazione “cute”, che segnala la possibilità di un significativo assorbimento cutaneo.

Per la valutazione dei soggetti professionalmente esposti, accanto ai valori-limite ambientali e biologici è importante prendere in considerazione, quando disponibili, anche i valori di riferimento (VR), sia ambientali che biologici. Questi rappresentano i valori relativi a soggetti non professionalmente esposti ed elaborati statisticamente. Si tratta di valori guida di estrema utilità nel campo della medicina ambientale e del lavoro, in quanto non solo sono essi stessi degli indicatori dell'inquinamento complessivo dell'ecosistema ma possono essere utilizzati come termine di confronto per evidenziare chi presenta livelli di inquinanti superiori rispetto a quelli attesi, per individuare fonti e modalità di assorbimento sconosciuti e per monitorare la comparsa ed eventualmente individuare la causa di eventuali effetti sulla salute. Il confronto con tali valori è particolarmente importante per gli inquinanti a larga diffusione, e per sostanze che causano effetti tossici per i quali a volte i valori-limite non siano definibili o paiano di dubbio o scarso significato preventivo (per esempio cancerogeni, mutageni, teratogeni). In ambito occupazionale, quindi, i valori di riferimento entrano a far parte di un sistema di valori guida più articolato che comprende anche i livelli di azione (LA) e i valori-limite (VL).

## **1.2 La situazione italiana**

L'Italia per molti anni non ha stabilito valori-limite per legge, se non per pochissimi agenti. E' del 1991 la definizione nel nostro Paese, in recepimento di altrettante Direttive comunitarie, dei primi valori-limite fissati per legge (D.Lgs 277/91) per tre agenti di rischio di grande rilevanza quali amianto, piombo e rumore. Tali limiti hanno rappresentato un importante passo avanti nella messa a punto di efficaci strategie preventive negli ambienti di lavoro, anche se la rigidità della normativa italiana ha reso lenti e non sempre efficaci i processi di revisione dei valori-limite per renderli più adeguati rispetto al passare del tempo.

La situazione è in parte cambiata ed il D.Lgs 81/08, nell'allegato XXXVIII, riportava una lista di 96 agenti chimici per i quali erano indicati valori-limite di esposizione professionale, in recepimento delle prime due liste di valori proposti con Direttive Comunitarie. Da un confronto tra questi limiti e quelli proposti da altri Enti emerge tuttavia che per un discreto numero di sostanze, vi sono notevoli differenze sia nel valore-limite fissato che nell'attribuzione della notazione “cute”. Appare quindi opportuno che al momento del recepimento in sede nazionale dei valori-limite stabiliti in sede comunitaria vi sia una attenta riflessione, soprattutto se si considera che gli stati membri possono adottare valori anche più restrittivi di quelli proposti a livello comunitario. Il D.Lgs 81/08, all'art. 232, ha stabilito peraltro la creazione a livello nazionale di un Comitato Consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori-limite di esposizione professionale e dei valori-limite biologici relativi agli agenti chimici. Ed infatti, anche grazie all'attività di tale Comitato la lista riportata nell'allegato XXXVIII al D.Lgs 81/08 è stata aggiornata con Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali e del Ministro della Salute del 6 agosto 2012 (recepimento del terzo elenco di valori indicativi di esposizione professionale proposto a livello Comunitario comprendente ulteriori 19 sostanze chimiche).

In questo contesto appare viepiù rilevante il contributo delle Società e delle Associazioni scientifiche nel processo di definizione e nelle successive revisioni dei valori-limite, riprendendo quel ruolo auspicato già a partire dal 1969 dal Prof. Vigliani che proponeva di elaborare ed aggiornare un elenco di “massime accettabili concentrazioni” ad opera di un comitato permanente di esperti (Vigliani, 1969).

## 2. La Mission

Il gruppo di lavoro permanente sui valori-guida, costituito dalla SIMLII (GdL-VG) e nato dalla collaborazione di tre società scientifiche nazionali (SIMLII, AIDII, SIVR), si è posto l'obiettivo strategico di promuovere scientificamente ed operativamente, nell'ambito della medicina del lavoro e dell'igiene occupazionale italiane, la cultura e gli strumenti dei vari valori-guida (VG) ovvero dei valori-limite (VL), dei livelli d'azione (LA) e dei valori di riferimento (VR), intesi come livelli di esposizione a fattori di rischio (chimico, fisico ed ergonomico) occupazionali finalizzati a favorire la riduzione dell'esposizione stessa, evitarne gli effetti e prevenire le malattie professionali o correlate al lavoro.

Il GdL-VG avrà carattere permanente e sarà rivolto in particolare al contesto lavorativo e produttivo italiano e alle necessità di prevenzione e salute a questo collegate, pur tenendo in considerazione quanto sviluppato anche a livello Europeo ed internazionale. Esso lavorerà esclusivamente nell'ambito della valutazione del rischio, lasciandone ad altri la gestione, con lo scopo di proporre valori-guida nazionali che siano di regola *health-based* e basati sul concetto di dose-soglia calcolata attraverso il NOAEL/LOAEL (*No/Lowest Observed Adverse Effect Level*) o con l'approccio Bench Mark Dose (BMD) (EFSA, 2009). Nel caso in cui per alcuni effetti non sia ritenuto opportuno o possibile definire una soglia (per es. cancerogeni genotossici, agenti sensibilizzanti), verrà seguito un approccio basato sul concetto del massimo rischio accettabile (EFSA, 2005; WHO/IPCS, 2007).

Il GdL-VG non ritiene invece di dover entrare specificamente nel delicato processo di gestione del rischio in quanto quest'ultimo, com'è noto, tiene conto anche di considerazioni economiche, sociali, etiche, ecc. e di accettabilità del rischio, che spettano ad altri Organismi preposti e con i quali però il GdL-VG auspica di stabilire comunque un rapporto di confronto scientifico. Peraltro, è generalmente riconosciuto che il dialogo fra i responsabili della valutazione del rischio e coloro che devono prendere decisioni di gestione del rischio è fondamentale ed è considerato necessario fin dai primi momenti della valutazione. Questo si applica in particolare ai casi in cui non è possibile derivare alcun limite "health based", ma che richiedono ad esempio la definizione delle migliori pratiche disponibili. In questa situazione il contributo del GdL-VG si riferisce al supporto tecnico/scientifico per l'individuazione e la definizione dell'esposizione nell'ambiente di lavoro e dei possibili effetti sulla salute.

## 3. Obiettivi specifici

Il GdL-VG si pone i seguenti obiettivi specifici:

1. Definizione di criteri metodologici di valutazione del rischio trasparenti, razionali e condivisi
2. Valutazione e confronto dei principali valori-guida esistenti a livello internazionale
3. Proposta di valori-guida nazionali per agenti non valutati a livello internazionale
4. Proposta di valori-guida nazionali per agenti già valutati a livello internazionale, ma per i quali il valore o i valori disponibili non siano ritenuti adeguati per considerazioni legate alla specificità italiana
5. Collaborazione con il Comitato consultivo (previsto dall'art. 232 del DLgs. 81/08) per la determinazione e l'aggiornamento dei valori-limite di esposizione e dei valori-limite biologici.

Questi obiettivi specifici sono di seguito meglio esplicitati singolarmente.

### **3.1. Definizione di criteri metodologici trasparenti, razionali e condivisi**

Il GdL-VG elabora criteri metodologici trasparenti, razionali e condivisi basati sugli effetti tossicologici e sulla salute (*health-based*), delineando nelle sue linee generali un percorso che dovrà essere di supporto e riferimento alle attività future sia del Gruppo in generale che dei Sottogruppi che lavoreranno per la valutazione e la proposta di valori guida nazionali su specifici agenti di rischio. Una volta definiti i criteri generali, qualora per alcuni agenti di rischio si rendessero necessari percorsi diversi o non del tutto aderenti ai criteri stabiliti, il sottogruppo *ad hoc* dovrà giustificare tale scelta e riportarne le motivazioni nella documentazione allegata alla proposta di valore-guida.

### **3.2. Valutazione e confronto dei principali valori-guida esistenti**

Il confronto dei principali valori-guida esistenti a livello internazionale al fine di evidenziare eventuali significative differenze tra di essi deve rappresentare la base di partenza del lavoro dei Sottogruppi che si accingono a lavorare su specifici agenti di rischio. Tale lavoro preliminare può indurre il GdL-VG a ritenere rilevante e prioritaria la valutazione, o rivalutazione, di un valore-limite per alcuni agenti di rischio rispetto ad altri. La documentazione allegata alle proposte di valori-limite dei diversi organismi internazionali, con particolare riguardo a quella dello SCOEL, potrà essere integrata da ogni altro documento che il Sottogruppo riterrà utile e rilevante ai fini della propria valutazione secondo quanto di qui seguito definito al punto 4.2.

### **3.3. Proposta di valori-guida nazionali per agenti non valutati a livello internazionale**

Partendo da quanto detto al punto 3.2., che rappresenta comunque la base di partenza del GdL-VG, per alcuni agenti di rischio può emergere l'esigenza o l'opportunità, in relazione a particolari e specifiche situazioni produttive o lavorative nazionali, di valutare agenti di rischio non ancora valutati o per i quali non è ancora stata formulata una proposta di valore-guida da parte degli organismi internazionali. In questo caso è necessario che la documentazione a supporto della nuova proposta sia originale e completa e che venga resa nota per *peer-review* alla comunità scientifica e professionale nazionale ed internazionale attraverso gli strumenti opportuni (pubblicazione, parere scritto, comunicazione a congresso).

### **3.4. Proposta di valori-guida nazionali per agenti già valutati a livello internazionale ma per i quali si propone un valore diverso per considerazioni legate alla specificità italiana**

Parimenti potrebbe emergere la necessità, sempre sulla base di specifiche situazioni nazionali, di una rivalutazione o di una nuova proposta di valori guida diversa da quanto proposto a livello internazionale ed europeo. Questo allo scopo di supportare in modo più efficace, sia scientificamente che operativamente, secondo la *mission* del GdL-VG, i protagonisti delle attività di prevenzione dei rischi in ambiente di vita e di lavoro tenendo conto delle specificità del nostro Paese.

### **3.5. Collaborazione con il “Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori-limite di esposizione e dei valori-limite biologici” previsto dall'art. 232 del D.Lgs 81/08 e altri Comitati tecnici specifici**

Il GdL-VG ritiene importante e strategico stabilire uno spazio di ascolto e di discussione con il Comitato consultivo di cui all'art. 232 del D.Lgs 81/08, organo tecnico-scientifico nazionale di supporto all'attività legislativa in tema di valori-limite. E' auspicabile infatti che al momento del

recepimento nel nostro Paese dei valori-limite fissati a livello comunitario e tenendo presente che i singoli stati membri possono definire valori-limite anche più restrittivi di quanto proposto in sede comunitaria, vi sia una attenta riflessione da parte del legislatore. Tale riflessione dovrà comprendere una rivalutazione tecnico-scientifica che porti a definire a livello nazionale valori-limite che siano in linea con le più recenti conoscenze scientifiche ma che anche tengano conto delle specificità della realtà lavorativa italiana.

Si ritiene peraltro importante avviare analoghi spazi di confronto anche con altri gruppi di lavoro e/o Comitati tecnici specifici come ad esempio il Comitato 9 “Agenti Chimici, Fisici e Biologici” della Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro (ex art. 6 D.Lgs 81/08). Ciò premesso, si sottolinea che le scriventi Associazioni Scientifiche posseggono le competenze per poter elaborare, anche in modo autonomo, documenti e valutazioni a supporto di scelte che, in alcuni casi, potrebbero anche non essere in linea con quanto già definito dal legislatore in sede nazionale e/o comunitaria.

## **4. Criteri e metodologia di valutazione**

### **4.1 Principi generali ispiratori**

L’attività del GdL-VG, sia in generale che per tipologia di rischio (chimico, fisico, ergonomico), come pure quella dei Sottogruppi incaricati delle valutazioni sui singoli fattori di rischio, sarà ispirata alla massima trasparenza nella raccolta del materiale e nella stesura dei documenti. Saranno rese note sia la documentazione esaminata che quella esclusa dalla valutazione, nonché le procedure adottate per l’esame della stessa e le motivazioni che hanno portato alla valutazione (vedi punto 5.1). La valutazione del GdL-VG sarà improntata al rispetto dei principi tradizionali della valutazione del rischio basata sugli effetti sulla salute (*health-based*), principi originariamente definiti dallo statunitense *National Research Council* e successivamente consolidati dalla comunità scientifica internazionale (NRC, 1983; NRC, 2008; WHO/IPCS, 2007).

All’interno di ciascun sottogruppo sarà individuato un moderatore che ne coordinerà i lavori, improntandoli per quanto possibile al raggiungimento del massimo consenso. Qualora emergessero posizioni divergenti o contrastanti il moderatore cercherà di esplicitare i termini del dissenso e di contenerlo per portare le parti al massimo livello di condivisione. Qualora tuttavia si dovesse raggiungere una valutazione a maggioranza, le posizioni difformi dovranno essere motivate nel documento finale.

Il GdL-VG pertanto intende qui delineare nelle sue linee generali un percorso che dovrà essere di supporto alle attività future sia del Gruppo in generale che dei sottogruppi che lavoreranno su specifici agenti di rischio. Una volta definiti e tenuto conto dei criteri generali, qualora per alcuni fattori di rischio si rendessero necessari percorsi diversi o non del tutto aderenti ai criteri precedentemente stabiliti, il Sottogruppo *ad hoc* dovrà giustificare tale scelta e riportarne le motivazioni nella documentazione allegata alla proposta di valore-guida.

### **4.2 Documentazione da utilizzare per la valutazione**

#### ***4.2.1 Origine e modalità di raccolta dei documenti esaminati***

- a. Pubblicazioni peer-review:* sarà data particolare attenzione alle pubblicazioni nella letteratura scientifica internazionale. Queste, anche se non direttamente correlate alla valutazione del rischio o prodotte a tale scopo, potranno fornire indicazioni utili alla definizione degli effetti e della relazione dose-risposta, e alla possibilità di estrapolare i dati dall’animale all’uomo. Queste pubblicazioni comprendono sia studi *in vitro* che

sperimentali sull'animale e, più raramente, sull'uomo, sia studi clinici/osservazionali che epidemiologici.

- b. Documenti ufficiali di organismi nazionali e internazionali** (UNI, ISO, WHO, ACGIH, OSHA, SCOEL, UE, EPA, ed altri). Generalmente questi documenti presentano una descrizione sintetica degli studi disponibili in letteratura, talora anche di studi non pubblicati (*proprietary data*), che comunque possono fornire informazioni utili alla valutazione del rischio. Di questi studi saranno presi in considerazione sia i risultati che le motivazioni/procedimenti di estrapolazione che hanno portato alla definizione del valore-guida proposto.
- c. Direttive europee.** Queste serviranno come documentazione di riferimento per i valori-limite e, per quando possibile, per comprendere il percorso tecnico-scientifico e, ove rilevante, di gestione del rischio che ha portato alla decisione di definizione del valore-limite.
- d. Legislazioni nazionali.** Come sopra.
- e. Dati/risultati di privati non pubblicati,** se originali e certificati o verificabili. Questi studi, generalmente di proprietà di una impresa o di un consorzio di imprese, saranno difficilmente accessibili al GdL-VG ma saranno comunque considerati, se rilevanti.
- f. Documenti di enti governativi.** Saranno valutati infine testi e revisioni derivanti da attività di enti governativi, prassi specialmente in uso degli Stati Uniti, che pubblicano studi i cui risultati, pur non essendo stati sottoposti a *peer-review* "classica", sono in ogni caso verificabili anche da terzi esterni all'ente che li ha prodotti, perché generalmente forniscono anche i dati grezzi o almeno la maggior parte dei dati originali.

#### **4.2.2 Tipologia degli studi considerati**

- a. Epidemiologici:** l'uso di studi epidemiologici per definire valori-limite è piuttosto limitato per motivi oggettivi. Negli ultimi anni, tuttavia, si è verificato un progressivo miglioramento delle tecniche, soprattutto di quantificazione dell'esposizione, per cui sono aumentati i casi di utilizzazione di dati epidemiologici al fine di definire un limite di esposizione, in particolare per gli agenti cancerogeni.
- b. Sperimentali:** questi sono gli studi che nella maggior parte dei casi forniscono dati quantitativi utili alla definizione dei limiti. Trattandosi quasi sempre di studi sull'animale si pone il problema dell'estrapolazione dei risultati all'uomo. Il miglioramento delle tecniche di indagine e la comprensione della fisiologia e della fisiopatologia comparata permettono però una sempre migliore estrapolazione: in particolare l'approccio PBPK (o PBTK) (*Physiologically Based Pharmaco(Toxico)Kinetics*) e, più recentemente, PBPD (*Physiologically Based Pharmaco(Toxico) Dynamics*) permettono estrapolazioni più accurate, o quanto meno con un minore margine di incertezza.
- c. Clinici:** con questi studi si intendono sia gli studi su soggetti/gruppi di soggetti intossicati acutamente, o meno frequentemente, cronicamente, sia gli studi osservazionali su soggetti esposti. In generale questi studi sono di modesta utilità per la quantificazione del limite. Il loro uso principale è quello di identificare organi/apparati bersaglio, come conferma dei dati sperimentali sull'animale e come identificazione di bersagli diversi.
- d. Revisioni della letteratura/meta-analisi.** Queste pubblicazioni possono servire da punto di partenza per la valutazione e l'identificazione degli studi originali più rilevanti per la definizione del valore-limite. Inoltre, sono talora utili per evidenziare e confrontare dati discordanti che possono derivare da studi diversi o da analisi diverse di una stessa casistica.

- e. *Valutazioni di rischio*: queste possono essere fatte o da organismi governativi, o pubblici in generale, per cui si rimanda alle considerazioni fatte più sopra, o da soggetti indipendenti. Entrambe possono essere utilmente considerate dal GdL-VG prima di trarre le proprie conclusioni, ma nel secondo caso devono essere evidenziate le eventuali situazioni di potenziale conflitto d'interesse o di committenza privata nell'esecuzione dello studio e/o nell'interpretazione dei risultati.

### 4.3 Analisi dei dati e criteri/modalità di valutazione

#### 4.3.1 Rilevanza e adeguatezza dei dati per il giudizio

Nella scelta della documentazione da esaminare al fine di formulare una proposta o una rivalutazione di valore-guida, ed in particolare di valore-limite, si farà riferimento a criteri tossicologici e/o basati sulla salute. Il valore-limite proposto dovrà prescindere, di regola, da valutazioni di carattere extrascientifico (ad es. di tipo economico, politico, sociale, mediatico, ecc.). Quest'ultime potranno essere introdotte dal legislatore, a sua totale discrezione e responsabilità. Il GdL-VG/Sottogruppo *ad hoc* dovrà definire e motivare l'adeguatezza e rilevanza, anche quantitativa, della documentazione esaminata ed eventualmente utilizzata per la proposta del valore-guida.

#### 4.3.2 Procedura di estrapolazione

- a. Effetti con soglia: per l'individuazione del valore-limite sarà adottato il procedimento di estrapolazione standard, ovvero l'individuazione di un valore di partenza quale il NOAEL, LOAEL o il BMD<sub>5</sub>/BMD<sub>10</sub> (EFSA, 2009) e l'applicazione di fattori di sicurezza (FS) opportunamente scelti in base al tipo e qualità dello studio e del valore di partenza (WHO, 2005). Potrà anche essere possibile l'applicazione di modelli PBPK/PD se disponibili.
- b. Effetti per i quali si ritiene non vi sia o non sia possibile individuare una soglia. Per questo tipo di effetti si procederà alla proposta di un valore limite operativo (VL-O) basato sul concetto di rischio accettabile ( $1 \times 10^{-6}$  o altro valore ritenuto più appropriato per l'esposizione lavorativa) e derivato dalla curva dose-risposta biologicamente più plausibile e/o quantitativamente più cautelativa (EFSA 2005; WHO, 2007).

### 4.4 Formulazione della proposta

#### 4.4.1 Fasi della valutazione/proposta di un valore-guida

- a. **Fase 0: in stand-by.** Fattori di rischio per i quali il GdL-VG ha in programma la valutazione di un valore-guida e/o sta individuando il relativo sottogruppo.
- b. **Fase 1: in corso di valutazione.** Fattori di rischio individuati dal GdL-VG e per i quali è stato individuato un Sottogruppo che sta raccogliendo la documentazione e/o effettuando la valutazione o rivalutazione.
- c. **Fase 2: valore provvisorio.** Fattori di rischio per i quali il relativo sottogruppo ha suggerito e motivato al GdL-VG un valore-guida che non è stato tuttavia ancora confermato dal GdL-VG.
- d. **Fase 3: valore proposto/non proposto.** Fattori di rischio per i quali il GdL-VG ha motivatamente definito o ritenuto di non definire un valore-guida.

#### 4.4.2 Tipo di valore-guida adottato

Sono qui individuati e definiti cinque diversi tipi di valori-guida (I-V).

##### I) **VLA: Valori Limite Ambientali**

L'obiettivo è quello di proporre VLA per esposizioni inalatorie che, qualora avvengano, ad esempio, per 8 ore/giorno per 5 giorni alla settimana per l'intera durata della vita lavorativa o nelle condizioni e per la durata specificamente indicate per ciascun valore-limite, non producano effetti avversi sulla salute dei lavoratori. Notazioni particolari possono essere inserite in caso di esposizioni significative attraverso vie diverse dall'inalatoria. Saranno tenute in considerazione informazioni su gruppi particolari di popolazione a rischio ma la variabilità della risposta individuale allo stesso livello di esposizione può significare che i VLA consigliati possono non garantire una adeguata protezione per ogni individuo. Informazioni particolari potranno essere inserite per specifici composti, se disponibili, ma i VLA saranno definiti per lavoratori sani.

- **VLA-8h (8 ore):** Valore Limite Ambientale calcolato come media ponderata relativa ad un periodo di riferimento di 8 ore (tipica giornata lavorativa), solitamente definito in base ad una settimana lavorativa nominale di 40 ore e per l'intera durata della vita lavorativa. Il VLA-8h sarà espresso in ppm (volume di inquinante su volume di aria) e in mg/m<sup>3</sup> specialmente per sostanze aerodisperse sotto forma di aerosol. Come regola generale i VLA-8h saranno espressi con un numero di cifre significative dipendente dall'incertezza della valutazione e della estrapolazione tossicologica. L'applicazione dei VLA-8h così definiti a differenti periodi di esposizione dovrebbe prevedere una accurata valutazione della correttezza del confronto.
- **VLA-BT (Breve Termine):** nei casi in cui l'agente causi effetti dovuti a picchi di esposizione, può essere raccomandato associare un VLA-BT che prevede di solito un periodo di riferimento di 15 minuti. Il VLA-BT si applica quindi a effetti immediati o ritardati, in seguito a brevi esposizioni, non adeguatamente controllati dal rispetto del VLA-8h. Questo può avvenire per sostanze che causano effetti dopo brevi esposizioni (fastidio, irritazione, depressione del sistema nervoso centrale, ecc.) anche a concentrazioni, che se pesate nelle 8 ore, sarebbero entro il VLA-8h. Il VLA-BT deve essere utilizzato nelle normali condizioni di lavoro e non deve essere utilizzato per definire misure atte a proteggere situazioni di emergenza. Dovranno inoltre essere integrati da altre precauzioni per le sostanze che possono essere letali a concentrazioni molto elevate e per le sostanze tossiche o irritanti i cui effetti si verificano in seguito ad esposizioni ad alte concentrazioni per periodi molto brevi.
- **VLA-LM (Limite Massimo):** per le sostanze che necessitano di un VLA-BT con una durata di esposizione molto breve (inferiore a 15 minuti) si introduce il VLA-LM da applicare se vengono adottate adeguate tecniche di misurazione istantanea, come gli strumenti a lettura diretta. Il VLA-LM è un valore senza uno specifico periodo di riferimento che non deve essere superato in nessun momento dell'attività lavorativa svolta.
- **VLA-O (Operativo):** come già riportato al punto 4.3.2, nel caso in cui un agente di rischio produca effetti per i quali si ritiene non vi sia o non sia possibile individuare una soglia si può proporre un Valore Limite Operativo (VLO) basato sul concetto di rischio accettabile ( $1 \times 10^{-6}$  o altro valore ritenuto più appropriato per l'esposizione

lavorativa) e derivato dalla curva dose-risposta biologicamente più plausibile e/o quantitativamente più cautelativa.

- **VLM: Valore Limite riferito a Miscele di sostanze**

Saranno considerati e ove utile adottati i criteri e la metodologia suggeriti da WHO/IPCS (Meek et al. 2011) con un approccio mediante livelli di raffinamento progressivo in rapporto alla complessità della situazione da valutare.

- **La notazione “cute”** segnala un possibile significativo contributo della via cutanea al carico corporeo. L’interpretazione di “significativo” seguirà generalmente i criteri di assegnazione stabiliti dallo SCOEL ( $\geq 10\%$  del carico corporeo dovuto all’assorbimento respiratorio durante l’esposizione a concentrazioni pari al VLA-8h), ma potrà anche essere stabilita caso per caso.

Informazioni sull’assorbimento cutaneo si potranno ottenere da:

- **Indagini nell’uomo:** studi sul campo o casi clinici mostrano che la penetrazione transcutanea è rilevante nella determinazione della dose interna e può eventualmente causare effetti tossici sistemici.

- **Sperimentazioni animali:** esperimenti su animali da laboratorio dimostrano che la penetrazione transcutanea è rilevante nella determinazione della dose interna e può eventualmente causare effetti tossici sistemici.

- **Esperimenti in vitro:** usando metodi validati si dimostra una penetrazione percutanea rilevante, se confrontata con altre vie di esposizione e assorbimento.

- **Modelli teorici:** un assorbimento percutaneo può essere stimato in base a modelli matematici e alle caratteristiche chimico-fisiche della sostanza. Questi però forniscono dati incerti e non quantitativi (ECETOC, 1993; SCOEL, 1999; Sartorelli, 2002; Nielsen and Grandjean, 2004; EFSA, 2012)

## II) **VLB: Valori Limite Biologici**

Il monitoraggio biologico consiste nella misurazione periodica delle sostanze e/o dei loro metaboliti in matrici biologiche accessibili (indicatori di esposizione), o nella misura degli effetti biologici indotti dalla sostanza (indicatori di effetto), o da test di suscettibilità individuale (indicatori di suscettibilità). Il monitoraggio biologico presenta rispetto a quello ambientale importanti vantaggi, sia nella pratica del medico del lavoro (Mutti et al., 2013) che nella valutazione del rischio chimico occupazionale (Manno et al., 2010).

I metodi usati per valutare l’esposizione o il rischio per la salute mediante indicatori biologici possono essere distinti in tre categorie:

- Determinazione di una sostanza e/o dei suoi metaboliti in una matrice biologica (monitoraggio biologico dell’esposizione). La maggior parte dei metodi ricadono in questa categoria e la matrice biologica è usualmente rappresentata da sangue e urina, occasionalmente aria espirata e altre matrici. Il metodo può essere specifico per una determinata sostanza o generale per un gruppo di sostanze. Il livello definito può riflettere l’esposizione per periodi di tempo diversi in dipendenza dalla cinetica della sostanza, della matrice biologica considerata e del tempo di campionamento. Il monitoraggio biologico dell’esposizione presenta dei vantaggi rispetto al monitoraggio ambientale in quanto è in grado di integrare il contributo di tutte le possibili vie di esposizione alle sostanze chimiche (respiratoria, cutanea e digestiva) e tiene conto di fattori legati alla variabilità inter-individuale ed intra-individuale, inclusa l’esposizione

non-occupazionale. Il monitoraggio biologico è quindi particolarmente importante per esposizioni a sostanze dotate di notazione “cute”.

- Misura degli effetti biologici (monitoraggio degli effetti biologici). Tale categoria prevede la misura di parametri di risposta biologica, generalmente precoci e reversibili, in seguito all’esposizione ad una certa sostanza. Il significato tossicologico degli indicatori di effetto può essere anche molto diverso a seconda del tipo di parametro, dell’organo o tessuto di origine, dell’intensità e durata dell’esposizione, dell’emivita biologica e così via.
- Misura degli indicatori di suscettibilità, ove disponibili, ovvero della maggiore o minore capacità del soggetto di manifestare un effetto avverso a parità di esposizione (monitoraggio della suscettibilità).

I **Valori Limite Biologici (VLB)** indicano la concentrazione di una sostanza o di suo metabolita che non deve essere superata onde prevenirne gli effetti sulla salute. I VLB sono di due tipi: quelli da utilizzare/interpretare su base individuale nel singolo lavoratore (**VLB<sub>ind</sub>**) e quelli da utilizzare/interpretare come valore medio di un gruppo di lavoratori (**VLB<sub>gru</sub>**). I primi rappresentano cioè la concentrazione di una sostanza o di suo metabolita che non deve essere superata *dal singolo lavoratore* esposto. I secondi costituiscono il valore che non deve essere superato in media da un gruppo omogeneo di lavoratori esposti. Il rispetto di entrambi i tipi di VLB è considerato protettivo per la quasi totalità dei lavoratori, tranne nei casi di ipersuscettibilità individuale.

Il diverso significato dei due tipi di VLB è dovuto alla diversa modalità con cui gli stessi vengono calcolati. I VLB<sub>ind</sub> sono individuati mediante studi sull’uomo (studi occupazionali sul campo o studi sperimentali su volontari in laboratorio) che mettono direttamente in relazione gli effetti avversi con le concentrazioni della sostanza o dei suoi metaboliti in matrici biologiche (interpretazione su base individuale). I VLB<sub>gru</sub> invece derivano indirettamente dal confronto di altri due tipi di studi sull’uomo, da un lato quelli che evidenziano una correlazione tra la concentrazione aerodispersa del composto e gli effetti sulla salute e dall’altro quelli che confrontano sempre la concentrazione aerodispersa con quella dello stesso composto o di un suo metabolita in una matrice biologica; in questo secondo caso il VLB è definito come valore dell’indicatore biologico corrispondente ad un livello di esposizione pari al VLA o al VLA-O (interpretazione su base di gruppo).

Nel caso degli indicatori di effetto (o risposta), i VLB sono direttamente derivati da studi sull’uomo e la documentazione associata deve darne specifica indicazione.

### **III) VGB: Valori Guida Biologici**

Quando i dati tossicologici disponibili non sono in grado di supportare, né direttamente né indirettamente, un VLB, ovvero un valore limite health-based, può essere possibile utilizzare una procedura diversa. Potrebbe, ad esempio, essere definito un **Valore Guida Biologico (VGB)** che rappresenta la concentrazione della sostanza o di un suo metabolita in una matrice biologica appropriata, corrispondente ad un determinato percentile della distribuzione (di solito 95° o 90° percentile) dei dati relativi ad una popolazione rappresentativa di soggetti professionalmente esposti in luoghi di lavoro caratterizzati da una buona pratica dell’igiene industriale. Pur non costituendo il VGB un limite vero e proprio, il suo superamento da parte di un gruppo di lavoratori esposto, può indicare un’esposizione indebita e quindi indurre la necessità di ulteriori analisi e/o valutazioni da parte di esperti di quel particolare settore lavorativo e, se necessario, di prendere provvedimenti per migliorare le condizioni di lavoro.

#### **IV) VR: Valori di Riferimento**

Il GdL-VG definisce due tipi di VR, quelli ambientali e quelli biologici.

- **VRA: Valore di Riferimento Ambientale**

VRA rappresenta la concentrazione media ponderata di un inquinante in un periodo di esposizione definito (possibilmente 24 ore), a cui sono generalmente esposti gruppi della popolazione generale non esposta professionalmente, selezionati secondo criteri predefiniti. Riferendoci alla via inalatoria, la concentrazione di cui sopra può essere trasformata nella corrispondente dose individuale per via inalatoria. Se le misure di esposizione riguardano la via cutanea si definisce la dose individuale di esposizione cutanea, eventualmente trasformabile in dose interna se è nota l'entità dell'assorbimento cutaneo. Le misure di esposizione si possono infine anche riferire all'ingestione (cibi, acqua, suolo) e da queste è possibile derivare una dose orale. La dosimetria individuale così calcolata (inalatoria, cutanea o per ingestione) può essere complementare al monitoraggio biologico e fornire informazioni aggiuntive per la caratterizzazione dell'esposizione; nei casi in cui non sia disponibile alcun indicatore biologico di esposizione essa può rappresentare l'unico dato di esposizione.

In ambito occupazionale, i VRA possono essere utili per valutare i livelli di esposizione dei lavoratori esposti ad inquinante che non hanno un VLA. Tale approccio è particolarmente importante per i microinquinanti, soprattutto se cancerogeni, per i quali, a causa dei loro possibili effetti anche per basse dosi, è particolarmente importante definire il livello di esposizione non lavorativa.

- **VRB: Valore di Riferimento Biologico**

Rappresenta la concentrazione di uno xenobiotico, o di un suo prodotto di trasformazione (metabolita), misurato in matrici biologiche in gruppi di popolazione di riferimento selezionati secondo criteri predefiniti. I VRB risentono di tutte le possibili vie di esposizione (ambiente di lavoro, residenza, alimentazione, fumo ed altre abitudini di vita). La Società Italiana Valori di Riferimento (SIVR) ha aggiornato nel 2011 la sua lista di VRB ([www.valoridiriferimento.it](http://www.valoridiriferimento.it)) e l'elenco dei fattori di variabilità che possono condizionare i singoli parametri.

In ambito occupazionale i VRB servono per capire se i livelli riscontrati nei lavoratori siano o meno indicativi di un'esposizione professionale, ovvero come si collocano rispetto ai valori osservati in popolazioni per le quali è stata esclusa una specifica esposizione lavorativa. Ciò è particolarmente importante, come già detto per i VRA, per i microinquinanti, e in generale per sostanze per le quali valori limite di esposizione health-based non siano stati definiti o paiano di problematico significato preventivo (cancerogeni genotossici). Tale confronto dovrebbe essere fatto tenendo in considerazione i possibili fattori di confondimento per i valori di riferimento come indicato sopra.

#### **V) LA: Livelli d'azione (8h)**

Il **Livello d'azione (LA)** è il valore di un fattore di rischio, ambientale (LA-A) o biologico (LA-B), che se superato comporta l'attivazione di interventi correttivi sull'ambiente e/o preventivi sull'individuo. Il LA rappresenta in genere una frazione del corrispondente VLA o VLB predefinita in base a criteri quantitativi, che tuttavia possono variare anche sensibilmente da composto a composto e da una situazione di esposizione ad un'altra, come ad esempio la probabilità di superamento del valore limite medesimo o un suo valore percentuale predeterminato, ad es. il 10 o il 50 % del VLA o del VLB corrispondenti.

#### ***4.4.3 Documentazione relativa alla valutazione/proposta***

Studi e documenti ritenuti essenziali alla formulazione del giudizio saranno elencati nella Bibliografia e, se necessario, allegati in parte o in toto alla valutazione.

### **5. Attività specifiche**

**5.1 Definizione delle priorità** nella scelta dei fattori di rischio da inserire in Fase 0, ovvero in “stand by”.

Poiché le risorse, sia umane che materiali, saranno necessariamente limitate si dovranno individuare i criteri in base ai quali scegliere i fattori di rischio e i relativi valori-guida da sottoporre a valutazione. Il GdL-VG propone i seguenti criteri in ordine di priorità:

- Individuazione di fattori di rischio per i quali mancano specifici valori-guida da parte di organismi internazionali e che si ritengono rilevanti per la specifica situazione italiana
- Individuazione dei fattori di rischio i cui valori-guida esistenti (TLV, SCOEL, ecc.) presentano tra loro maggiore difformità quantitativa
- Raccomandazione da parte della SIMLII od altro organismo pubblico o privato competente, sulla base di esigenze specifiche e urgenti

**5.2 Scelta dei fattori di rischio da sottoporre a valutazione** per conferma o eventuale proposta di nuovi valori-guida nazionali.

Sulla base di quanto detto al punto 5.1 verrà stilata una lista con tre livelli di priorità: alta, media, e bassa. L'ordine all'interno della lista potrà essere modificato/aggiornato in base a nuove esigenze, sia interne che esterne al GdL-VG.

## 6. Bibliografia essenziale e altra documentazione a supporto del documento

ACGIH. 2014 TLV<sup>®</sup> and BEI<sup>®</sup>: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 2014

AIHA. 2011 current WEEL<sup>®</sup> values. AIHA Guideline Foundation, Fairfax, VA. Available online at <http://www.aiha.org/insideaiha/GuidelineDevelopment/Weel/Documents/2011%20WEEL%20Values.pdf>

DFG. List of MAK and BAT Values 2014: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Report No. 47. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, 2014

Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81. Attuazione dell'articolo 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. G.U. n. 101 del 30/4/2008, Supplemento Ordinario n. 108

Decreto del Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali e del Ministro della Salute del 6 agosto 2012

ECETOC. Strategy for assigning a skin notation. Document No. 31 (Revised). ECETOC, Bruxelles, 1993

EFSA. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances which are both Genotoxic and Carcinogenic. The EFSA Journal 282, 1-31, 2005

EFSA. Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific Committee. The EFSA Journal 1150, 1-72, 2009

EFSA. Guidance on Dermal Absorption. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). The EFSA Journal 10(4): 2665, 2012

Manno M, Viau C, Cocker J, Colosio C, Lowry L, Mutti A, Nordberg M, Wang S. Biomonitoring for occupational health risk assessment (BOHRA). Toxicol Lett 192:3-16, 2010

Meek ME, Boobies AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Van Raaij M, Vickers C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. In: Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2011

Mutti A, De Palma G, Andreoli R, Bonini S, Bollati V, Carrieri M, Catalani S, Coggiola M, Fustinoni S, Gobba F, Goldoni M, Manno M, Perbellini L, Scapellato ML, Apostoli P. Linee Guida per il Monitoraggio Biologico. Strumenti di orientamento e aggiornamento in medicina del lavoro (Apostoli P, Bertazzi PA, Imbriani M, Soleo L, Violante F, Eds), Tipografia Nuova Editrice Berti, Piacenza, 2013.

National Research Council. Risk assessment in the Federal Government: managing the process. Washington D.C., National Academy, 1983

National Research Council of The National Academies. Committee on Improving Risk Analysis Approaches Used by the U.S. EPA. Board on Environmental Studies and Toxicology. Division on Earth and Life Studies. "Science and Decision: Advancing Risk Assessment". The National Academies Press, Washington D.C., 2008

Nielsen JB, Grandjean P. Criteria for skin notation in different countries. *Am J Ind Med* 45: 275-280, 2004

NIOSH Recommended Exposure Limits (RELs). Pocket Guide to Chemical Hazards: Introduction. Available online at: <http://www.cdc.gov/niosh/npg/pgintrod.html> (Updated 2013)

OSHA Permissible Exposure Limits (PELs). Available online at <http://www.osha.gov>

Sartorelli P. Dermal exposure assessment in Occupational Medicine. *Occup Med* 52: 151-156, 2002

Scansetti G, Piolatto G, Rubino GF. Skin notation in the context of workplace exposure standards. *Am J Ind Med*, 14: 725-732, 1988

SCOEL. Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation. European Commission, Directorate-General for Employment, Industrial Relations and Social Affairs; Report EUR 19253 EN 1999

SCOEL. Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (Version 6). European Commission Employment, Social Affairs and Inclusion Methodology for Derivation of Occupational Exposure Limits, 2011

S.I.V.R. Società Italiana Valori di Riferimento. Terza lista dei valori di riferimento per elementi, composti organici e loro metaboliti. Edizione 2011. Disponibile online: <http://www.valoridiriferimento.it>

The Japan Society for Occupational Health (JSOH). Recommendation of Occupational Exposure Limits (2013-2014). *J Occup Health* 55:422-441, 2013

Vigliani EC. Limiti massimi tollerabili degli agenti nocivi nell'ambiente di lavoro. In: Atti del XXXII Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro. Montecatini Terme, 29-30 ottobre 1969, 15-25

World Health Organization. Harmonization Project Document No. 2. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment. WHO, Geneva, 2005

World Health Organization. Harmonization Project Document No. 4. Part 1: IPCS Framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans and case-studies. Part 2: IPCS framework for analysing the relevance of a non-cancer mode of action for humans. WHO, Geneva, 2007

## Allegato 1

### Glossario

**Assorbimento:** penetrazione di una sostanza in un organismo attraverso vari processi, alcuni specializzati che richiedono consumo di energia (trasporto attivo), alcuni mediati da trasportatori specifici, altri passivi e regolati dal gradiente di concentrazione e dalle caratteristiche fisico-chimiche delle sostanze. Riferito all'uomo, l'assorbimento avviene per via respiratoria, digerente o attraverso la cute.

**Benchmark Dose (BMD) o Concentration (BMC):** la dose o concentrazione che sulla base di un'appropriata curva dose-risposta si stima causare nei soggetti esposti rispetto ai non esposti o al livello basale un livello di risposta predefinito (per es. BMD<sub>10</sub> o BMD<sub>5</sub> è la dose corrispondente rispettivamente ad una risposta del 10 o del 5 %, BMR10 o BMR5).

**MBDL o BMCL:** il limite di confidenza inferiore della dose o concentrazione pari rispettivamente alla BMD o BMC.

**Cancerogeno:** un fattore di rischio chimico, fisico o biologico o una lavorazione o condizione la cui esposizione aumenta il rischio di sviluppare tumori nell'uomo e/o nell'animale. Ai fini del presente documento e per estrema semplificazione si distinguono due categorie di cancerogeni: i *cancerogeni genotossici*, il cui meccanismo si basa sulla capacità di modificare o danneggiare il DNA, e quelli *epigenetici* il cui meccanismo non coinvolge un danno diretto al DNA.

**Dose:** quantità di un inquinante ambientale o di una sostanza esogena assorbita dall'organismo, da un organo/tessuto o da una cellula. Spesso ulteriormente qualificata da un aggettivo (interna, accumulata, efficace, vera, ecc.).

**Dose-effetto:** il principio e la relativa curva grafica per cui all'aumentare della dose/concentrazione aumenta anche la gravità o il numero degli effetti osservati.

**Dose-risposta:** il principio e la relativa curva grafica per cui all'aumentare della dose/concentrazione aumenta anche la percentuale degli individui, animali, ecc. esposti che presentano effetti avversi.

**Dose-soglia:** il valore più alto determinato sperimentalmente al di sotto del quale non si osservano effetti avversi nei soggetti o animali esposti.

**Derived No Effect Level (DNEL):** la più alta dose/concentrazione che, sulla base di dati disponibili per la sua derivazione, si ritiene non comporti rischio per la salute umana.

**Effetto:** modificazione di un parametro biochimico, strutturale o funzionale che, in funzione dell'entità, può riflettere un ampio spettro di alterazioni: da semplici adattamenti funzionali fino a quadri di malattia conclamata.

**Effetto nocivo:** alterazione biochimica, strutturale o funzionale di un organismo, che comporta un danno alla salute, una limitazione delle capacità di compensare stress aggiuntivi o una suscettibilità ad altri fattori di rischio per la salute.

**Esposizione:** interazione o contatto tra un fattore di rischio presente nell'ambiente (di vita o di lavoro) e un organismo/soggetto/lavoratore che può determinarne l'assorbimento.

**Fattore di rischio:** Agente chimico, fisico, biologico, organizzativo in grado di produrre effetti avversi sulla salute o per la sicurezza dei lavoratori esposti.

**Fattore di Sicurezza (FS):** i coefficienti numerici usati nell'estrapolazione della dose/concentrazione tra specie o gruppi della popolazione diversi o per uniformare tempi e modalità di esposizione, ecc. al fine di definire un Valore-limite sufficientemente protettivo.

**Genotossicità:** Capacità di indurre danno al DNA, in vivo o in vitro, mediante meccanismo diretto o indiretto

**Inquinante:** Qualsiasi agente che in quanto presente nell'ambiente di lavoro o di vita, può avere effetti nocivi sulla salute dell'uomo e/o per l'ambiente.

**Livello d'Azione (LA):** il valore di esposizione ad un fattore di rischio, mediante indicatori ambientali o biologici, che se superato comporta l'attivazione di interventi correttivi sull'ambiente e/o preventivi sull'individuo.

**Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL):** la più bassa dose/concentrazione per la quale si osservano effetti avversi nella specie studiata.

**Monitoraggio Ambientale:** misura continua o periodica dei livelli o concentrazioni di un inquinante nell'ambiente per confrontare le misure ottenute con appropriati valori guida (valori limite, livelli d'azione, valori di riferimento).

**Monitoraggio Biologico:** misura periodica di indicatori di esposizione (sostanza chimica o suo metabolita), di effetto o di suscettibilità presenti in matrici biologiche accessibili, da confrontare con appropriati valori guida.

**Mutageno:** fattore di rischio chimico, fisico, o biologico in grado di aumentare la frequenza di mutazioni nelle cellule alterandone il DNA.

**No Observed Adverse Effect Level (NOAEL):** la più alta dose/concentrazione per la quale non si osservano effetti avversi nella specie studiata.

**Pericolo:** vedi Fattore di rischio

**Physiologically Based Pharmacokinetics (PBPK) o Toxicokinetics (PBTK):** (modelli di) farmaco(tossico)cinetica su base fisiologica, ovvero un modello matematico, di regola computerizzato, che descrive le dinamiche di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione di un composto (o di un tossico) nell'organismo.

**Physiologically Based Pharmacodynamics (PBPD) o Toxicodynamics (PBTD):** (modelli di) farmacodinamica su base fisiologica, ovvero un modello matematico, di regola computerizzato, che descrive le dinamiche di interazione di un composto coi suoi recettori (o di un tossico coi suoi bersagli) nell'organismo.

**Prevenzione:** insieme di attività intraprese per ridurre l'esposizione ad agenti nocivi ed evitare che gli individui a rischio si ammalino o che una malattia peggiori.

**Rischio:** probabilità che si verifichi un evento avverso in seguito all'esposizione ad un fattore di rischio.

**Rivalutazione:** la revisione di un precedente processo di valutazione di un valore-guida, con conferma o modifica del relativo valore numerico.

**Sottogruppo:** un comitato di esperti responsabile della valutazione/rivalutazione di un valore-guida.

**Suscettibilità:** Capacità di un organismo/soggetto/lavoratore di rispondere ad una determinata esposizione ad un fattore di rischio, generalmente associata ad una particolare caratteristica o condizione individuale o di gruppo.

**Teratogeno:** agente chimico fisico o biologico in grado di interferire con il normale sviluppo embrionale causando malformazioni congenite o aumentandone l'incidenza.

**Valore-guida (VG):** il valore di un fattore di rischio, precedentemente calcolato o definito a livello ambientale o biologico, con cui confrontare i valori misurati in un singolo o in un gruppo di soggetti esposti al fine di valutarne l'esposizione. Può essere di tre tipi: valori-limite, livelli d'azione e valori di riferimento.

**Valore-limite (VL):** il livello di un fattore di rischio, in matrice ambientale (VLA) o biologica (VLB), che non deve essere superato per evitare effetti avversi sulla salute nella quasi totalità dei soggetti/lavoratori esposti.

**Valore di Riferimento (VR):** il livello di un fattore di rischio ambientale o di un indicatore biologico che, elaborato statisticamente, si osserva in un gruppo rappresentativo della popolazione non professionalmente esposta e selezionato secondo criteri predefiniti.

**Valutazione:** il processo di analisi, interpretazione ed estrapolazione dei dati attraverso cui si perviene ad esempio alla (ri)definizione di un (nuovo) valore-guida.

**Valutazione del rischio (“risk assessment”):** secondo la definizione della National Academy of Sciences (1983) “La caratterizzazione dei potenziali effetti nocivi dell'esposizione umana a fattori di rischio ambientali”. Si tratta di una procedura che, attraverso le fasi di identificazione dei pericoli, definizione della relazione dose-risposta, valutazione dell'esposizione e caratterizzazione del rischio, conduce ad una stima del rischio in termini di probabilità e severità del danno.

## Allegato 2

### Acronimi e sigle di Organismi italiani ed internazionali

<b>ACGIH</b>	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
<b>AIDII</b>	Associazione Italiana degli Igienisti Industriali
<b>AIHA</b>	American Industrial Hygiene Association
<b>BAT</b>	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert ( <i>DFG</i> )
<b>BEI<sup>®</sup></b>	Biological Exposure Indices ( <i>ACGIH</i> )
<b>BMD</b>	Benchmark Dose
<b>BMD<sub>5</sub></b>	Benchmark Dose lower confidence limit 5% ?
<b>BMD<sub>10</sub></b>	Benchmark Dose lower confidence limit 10% ?
<b>BOEL</b>	Binding Occupational Exposure Limit ( <i>SCOEL</i> )
<b>DFG</b>	Deutsche Forschungsgemeinschaft
<b>DECOS</b>	Dutch Expert Committee on Occupational Standards
<b>DV</b>	Documento di Valutazione
<b>DNEL</b>	Derived No Effect Level
<b>EFSA</b>	European Food Safety Authority
<b>EPA</b>	Environmental Protection Agency ( <i>USA</i> )
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization
<b>FS</b>	Fattore di Sicurezza
<b>GdL-VG</b>	Gruppo di Lavoro su Valori-Guida
<b>HLV</b>	Hygienic Limit Values
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer ( <i>WHO</i> )
<b>ICOH</b>	International Commission on Occupational Health
<b>IOEL</b>	Indicative Occupational Exposure Limit ( <i>SCOEL</i> )
<b>IPCS</b>	International Programme on Chemical Safety

<b>ISO</b>	International Organization for Standardization
<b>JSOH</b>	Japan Society for Occupational Health
<b>LA</b>	Livello d'Azione
<b>LA-A</b>	Livello d'Azione Ambientale
<b>LA-B</b>	Livello d'Azione Biologico
<b>LOAEL</b>	Lowest Observed Adverse Effect Level
<b>MAC</b>	Maximaal Aanvaarde Concentraties
<b>MAKs</b>	Maximale Arbeitsplatz Konzentrationen ( <i>DFG</i> )
<b>NIOSH</b>	National Institute for Occupational Safety and Health ( <i>USA</i> )
<b>NOAEL</b>	No Observed Adverse Effect Level
<b>NRC</b>	National Research Council
<b>OEL</b>	Occupational Exposure Limits ( <i>SCOEL</i> )
<b>OSHA</b>	Occupational Safety and Health Administration ( <i>USA</i> )
<b>PBPK</b>	Physiologically Based Pharmacokinetics
<b>PBPD</b>	Physiologically Based Pharmacodynamics
<b>PEL</b>	Permissible Exposure Limit ( <i>OSHA</i> )
<b>REL</b>	Recommended Exposure Limit ( <i>NIOSH</i> )
<b>SCOEL</b>	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
<b>SCOT</b>	Scientific Committee on Occupational Toxicology ( <i>ICOH</i> )
<b>SIMLII</b>	Società Italiana di Medicina del Lavoro ed Igiene Industriale
<b>SIVR</b>	Società Italiana Valori di Riferimento
<b>TLV<sup>®</sup></b>	Threshold Limit Value ( <i>ACGIH</i> )
<b>VG</b>	Valore-guida
<b>VGB</b>	Valore-guida biologico
<b>VL</b>	Valore-limite

<b>VLA</b>	Valore-limite ambientale
<b>VLA-BT</b>	Valore-limite ambientale Breve Termine
<b>VLA-LM</b>	Valore-limite ambientale Limite Massimo
<b>VLA-8 h</b>	Valore-limite ambientale 8 ore
<b>VLA-O</b>	Valore-limite operativo
<b>VLB</b>	Valore-limite biologico
<b>VLB<sub>ind</sub></b>	Valore-limite biologico individuale
<b>VLB<sub>gru</sub></b>	Valore-limite biologico di gruppo
<b>VLM</b>	Valore-limite Miscela
<b>VR</b>	Valore di Riferimento
<b>VRA</b>	Valore di Riferimento Ambientale
<b>VRB</b>	Valore di Riferimento Biologico
<b>UE</b>	Unione Europea
<b>UNI</b>	Ente Nazionale Italiano di Unificazione
<b>WEEL</b>	Workplace Environmental Exposure Limit
<b>WHO</b>	World Health Organization

## Allegato 3

### Modello del Documento di Valutazione (DV)

A conclusione del presente documento si propone uno schema-tipo di documento di valutazione. Ad esempio, per la definizione di un valore-limite per un fattore di rischio chimico il modello sarà così costituito:

- 8.1 Caratteristiche fisico-chimiche generali ed usi o applicazioni
- 8.2 Individuazione quali-quantitativa della popolazione lavorativa esposta
- 8.3 Tossicocinetica e tossicodinamica
- 8.4 Studi *in vitro* e sull'animale
- 8.5 Studi epidemiologici ed altri effetti sull'uomo
- 8.6 Individuazione o meno di un valore-soglia e relativa definizione del
  - NOAEL o LOAEL e del fattore di sicurezza (FS)
  - definizione del livello accettabile di rischio (LAR) e della dose corrispondente
- 8.7 Estrapolazione, in base al FS o al LAR prescelti, e proposta del valore-limite con eventuale relativa notazione.

\*\*\*